



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 07 715 A 1**

⑤ Int. Cl.7:
A 61 N 1/365

⑲ Aktenzeichen: 100 07 715.3
⑳ Anmeldetag: 19. 2. 2000
㉑ Offenlegungstag: 23. 8. 2001

DE 100 07 715 A 1

⑦① Anmelder:
BIOTRONIK Meß- und Therapiegeräte GmbH & Co.
Ingenieurbüro Berlin, 12359 Berlin, DE

⑦④ Vertreter:
Eisenführ, Speiser & Partner, 14195 Berlin

⑦② Erfinder:
Schaldach, Max, Prof. Dr., 91054 Erlangen, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:
DE 196 09 409 C2
DE 199 01 761 A1
WO 99 67 628 A1
WO 98 48 275 A1
LEMME, Helmuth: Die Sensoren der 90er Jahre. In:
Elektronik 7/1991, S.142-150;
LANGENFELD, H.: Therapie bradykarder
Herzrhythmus-
störungen. In: DMW 1992, 117.Jg., Nr.42, S.1601-
S.1604;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Medizinisches Therapiegerät und Sensor zum Erlangen von molekulargenetischer Information für das Gerät
⑤⑦ Die Erfindung betrifft einen Sensor zum Erfassen von Information über den Zustand eines Organismus für ein medizinisches Therapiegerät, vorzugsweise für ein Therapiegerät zur Elektrostimulation oder anderweitigen Behandlung des Herzens. Die Erfindung zeichnet sich durch mindestens ein Sensorelement zum Erfassen von molekulargenetischer Information aus. Die Erfindung betrifft weiterhin ein medizinisches Therapiegerät mit einem derartigen Sensor.

DE 100 07 715 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Beschreibung

Die Erfindung betrifft einen Sensor zum Erfassen von Information über den Zustand eines Organismus für ein medizinisches Therapiegerät, vorzugsweise für ein Therapiegerät zur Elektrostimulation oder anderweitigen Behandlung des Herzens.

Derartige Sensoren sind aus dem Stand der Technik bekannt. Die von ihnen erfaßten Informationen werden von den medizinischen Therapiegeräten benötigt, um optimal arbeiten zu können. So erfassen beispielsweise Sensoren für Therapiegeräte zur Elektrostimulation des Herzens, insbesondere Sensoren für Herzschrittmacher oder für Defibrillatoren, Herzrhythmusstörungen. Sensoren elektromedizinischer Geräte können jedoch auch Muskelaktivität, Lungenfunktionsparameter, die Sauerstoffsättigung, den Blutdruck, den Hormonspiegel oder andere physiologische Parameter messen. All diese Parameter können zur Steuerung des Herzschrittmachers oder des Defibrillators verwendet werden.

Insbesondere bei Herzschrittmachern ist es dabei wichtig, den von dem Herzschrittmacher erzeugten Stimulationsimpuls bezüglich seiner Stimulationsamplitude an die Stimulationsreizschwelle anzupassen. Die Stimulationsreizschwelle kennzeichnet diejenige Stimulationsamplitude des Herzschrittmachers, die erforderlich ist, um einen Stimulationserfolg, d. h. eine stimulierte Systole auszulösen. Da sich die Stimulationsreizschwelle infolge des Hormonspiegels, der Tageszeit, der körperlichen Aktivität usw. ändern kann, ist es vorteilhaft, wenn die Stimulationsamplitude dieser Änderung der Stimulationsreizschwelle anpaßbar ist. Zur Steuerung des Herzschrittmachers kann dabei auch der Stimulationserfolg selbst verwendet werden. Denn wird beispielsweise durch einen ausbleibenden Stimulationserfolg nach Abgabe eines Stimulationsimpulses (infolge eines ausbleibenden Impedanzanstieges im Impedanzverlauf nach Abgabe des Stimulationsimpulses) eine unterschwellige Stimulation von einem entsprechenden Sensor erkannt, so ist die Stimulationsamplitude zu erhöhen, um weiterhin eine zuverlässige Funktion des Herzschrittmachers sicherzustellen. Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß bei elektromedizinischen Therapiegeräten, insbesondere bei Herzschrittmachern und Defibrillatoren, eine Optimierung der Funktion des Gerätes umso stärker möglich ist, je mehr Parameter in die Steuerung bzw. Regelung des Gerätes eingehen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, einen Sensor der eingangs genannten Art derart weiterzuentwickeln, daß zusätzliche, bisher im Stand der Technik nicht erfaßte Parameter erfaßbar sind.

Diese Aufgabe wird bei einem Sensor der eingangs genannten Art dadurch gelöst, daß mindestens ein Sensorelement zum Erfassen von molekulargenetischer Information vorgesehen ist. Darüber hinaus stellt die Erfindung ein medizinisches Therapiegerät, insbesondere einen Herzschrittmacher oder einen Defibrillator zur Verfügung, welches einen derartigen Sensor aufweist.

Die Vorteile der Erfindung liegen insbesondere darin, daß aufgrund der Erfassung molekulargenetischer Information ein weiterer Parameter zur Verfügung steht, um ein medizinisches Therapiegerät zu steuern. Ein derartiger Sensor, der wie das Therapiegerät selbst innerhalb oder außerhalb des Körpers angebracht sein kann, kann somit vorteilhafterweise beispielsweise genetische Defekte erfassen, die eine Änderung der Stimulationsreizschwelle bei Herzschrittmachern zur Folge haben. Auf diese Weise kann ein so ausgestattetes medizinisches Therapiegerät die Stimulationsreizschwelle auch an derartige dauerhaft vorhandene Eigenarten des jeweiligen Organismus anpassen. Die erfindungsgemä-

Ben Sensoren können modularartig Teil eines Therapiegerätes sein, so daß sie jederzeit austauschbar oder auch nachträglich ergänzbar sind. Die erfindungsgemäßen Sensoren können jedoch auch fester integraler Bestandteil eines medizinischen Therapiegerätes sein.

Darüber hinaus ist es dank der Erfindung vorteilhaft möglich, neben klinischen Indikatoren für Herzrhythmusstörungen oder anderen Fehlfunktionen des Organismus auch genetische bzw. biologische Indikatoren zu bestimmen. Auf diese Weise kann dank der Erfindung beispielsweise eine besondere Anfälligkeit des Organismus für Herzrhythmusstörungen oder auch für bestimmte Arten von Herzrhythmusstörungen frühzeitig erfaßt bzw. bestimmt werden. Ist ein solcher erfindungsgemäßer Sensor dann Teil eines medizinischen Therapiegerätes, so kann unter Einbeziehung eines solchen genetischen Parameters ein Indikatorsignal als Maß für ein bevorstehendes therapiebedürftiges Ereignis bestimmt werden. Bestimmte behandlungsbedürftige physiologische Zustände des Organismus können somit schon im Vorwege erkannt und somit der Einsatz entsprechender Therapiemaßnahmen des Therapiegerätes initiiert oder vorbereitet werden.

Bei einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung weist das Sensorelement mindestens ein Andockelement auf, an welchem Andockelement Moleküle des Organismus andocken können, wobei die Andockspezifizität des Andockelementes bekannt ist. Mit Hilfe eines solchen Andockelementes kann somit festgestellt werden, ob bestimmte Moleküle in dem Organismus vorhanden sind. Wird dabei die Andockspezifizität des Andockelementes beispielsweise so eingestellt, daß bestimmte genetische Defekte, die sich in bestimmten spezial ausgebildeten Molekülen im Organismus äußern, auf diese Weise festgestellt werden können, so kann der Sensor diesen genetischen Effekt feststellen und ggf. an ein Therapiegerät weitermelden. Das Therapiegerät kann dann seinerseits wiederum – ggf. nach Einstellung oder Freigabe durch den Arzt – eine entsprechende Therapiemaßnahme einleiten oder die Stärke der Therapiemaßnahme dem festgestellten genetischen Defekt anpassen. Bei Herzschrittmachern kann in diesem Zusammenhang die Stimulationsreizschwelle entsprechend den bekannten Auswirkungen des festgestellten genetischen Defektes angehoben oder abgesenkt werden.

Um die oben genannten bekannten Moleküle festzustellen, kann das Andockelement selbst ein bekanntes Molekül enthalten. Bei diesen bekannten Molekülen handelt es sich vorzugsweise um synthetische Oligonukleotide oder um PCR-generierte cDNA-Fragmente. Mit Hilfe derartiger Oligonukleotide oder cDNA lassen sich komplementäre DNA-Stücke des zu untersuchenden Organismus binden. Da die als Andockelemente dienenden Oligonukleotide oder cDNA-Fragmente bekannt sind, ist somit auch das gebundene DNA-Stück bekannt. Aus dem Vorhandensein eines bestimmten DNA-Stückes kann dann im Rückschluß auf einen bestimmten Zustand des Organismus oder auf eine krankhafte Veränderung des Organismus geschlossen werden. Auf diese Weise kann beispielsweise auch das Vorhandensein oder die Menge bestimmter Enzyme im Organismus festgestellt werden. Dies kann bei der Früherkennung eines Herzinfarktes hilfreich sein.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform sind die Sensorelemente bevorzugt mindestens zweifach auf dem Sensor vorhanden. Somit können zufällige Bindungen von Molekülen an den Andockelementen als zufällig erkannt und für die Auswertung des Meßergebnisses ausgeschlossen werden.

Besonders bevorzugt enthält der erfindungsgemäße Sensor Meßelemente, die bevorzugt mit jedem Sensorelement

verbunden sind, und welche Meßelemente die Hybridisierung eines komplementären Moleküls des Organismus an das als Andockelement dienende bekannte Molekül erfassen. Bei den Meßelementen kann es sich dabei um ein Strommeßelement zum Messen eines durch die Hybridisierung erzeugten elektrischen Stromes handeln, um ein Fluoreszenzmeßelement zum Erfassen einer durch die Hybridisierung vorhandenen Fluoreszenz, um ein Ladungsmeßelement zum Erfassen einer durch die Hybridisierung geänderten elektrischen Ladungsverteilung handeln, oder um ein Strahlungsmeßelement zum Erfassen einer durch die Hybridisierung vorhandenen radioaktiven Strahlung handeln. Handelt es sich beispielsweise um ein Meßelement zur Erfassung einer Fluoreszenz, so wird die zu untersuchende DNA oder RNA des Organismus entsprechend mit Fluoreszenzmarkierungen versehen. Hybridisiert eine derartig markierte DNA oder RNA mit den komplementären Sequenzen auf dem Sensor, so läßt sich diese Fluoreszenz und somit die Hybridisierung mit dem Fluoreszenzmeßelement erfassen.

Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die als Andockelemente dienenden bekannten Moleküle schachbrettartig in mehreren Reihen nebeneinander angeordnet. Auf diesem schachbrettartig mit den Sensorelementen versehenen Sensor werden dann für einen bestimmten genetischen Defekt oder einen bestimmten molekulargenetischen Zustand charakteristische Oligonukleotide oder cDNA-Fragmente in einer bestimmten Reihenfolge bzw. einem bestimmten Muster angeordnet. Für dieses Muster ist es wiederum bekannt, in welcher Weise bei einem bekannten genetischen Defekt die DNA oder RNA des Organismus, welcher diesen genetischen Defekt aufweist, an die schachbrettartig angeordneten Moleküle bindet. Es ist somit für ein bestimmtes Gen oder einen bestimmten genetischen Defekt ein bestimmtes Bindungs- oder Hybridisierungsmuster bekannt. Dieses Hybridisierungsmuster kann beispielsweise in einem Speicher des Sensors gespeichert sein. Wird der Sensor dann zur Untersuchung eines Organismus eingesetzt, so ist mit Hilfe der Meßelemente das dann tatsächlich vorhandene Muster erfassbar und mit Hilfe von einer Vergleichsvorrichtung mit den gespeicherten Hybridisierungsmustern vergleichbar. Steht mit Hilfe des Vergleichsmittels dann eine Übereinstimmung des aktuellen Hybridisierungsmusters mit einem gespeicherten Hybridisierungsmuster fest, so ist der Sensor damit in der Lage, das Vorhandensein eines bestimmten genetischen Defektes oder auch eines bestimmten molekulargenetischen Zustandes des untersuchten Organismus festzustellen. Dabei ist es auch möglich, den zeitlichen Ablauf des Hybridisierungsmusters festzustellen. Auf diese Weise läßt sich beispielsweise die Expression bestimmter Gene nachvollziehen. Aus einer solchen gemessenen Expression von bestimmten Genen lassen sich wiederum Rückschlüsse auf einen bestimmten Zustand des Organismus ziehen. Wird beispielsweise mit Hilfe des erfindungsgemäßen Sensors festgestellt, daß in dem Organismus bestimmte Gene exprimiert werden, die nur in einem bestimmten krankhaft veränderten Zustand des Organismus exprimiert werden, so kann der Sensor ein entsprechendes Signal erzeugen, welches beispielsweise einem medizinischen Therapiegerät den genetischen Defekt des Organismus oder die krankhaft veränderte Expression bestimmter Gene meldet. Auch die krankhaft überhöhte Produktion bestimmter Enzyme läßt sich somit erfassen.

Die oben erwähnten bekannten Moleküle sind bevorzugt auf einem Trägersubstrat aus Glas, Gel beschichtetem Glas, Nylon, Silikat, Silizium oder Galliumarsenid angeordnet. Mit dem Trägersubstrat verbunden sind dann bevorzugt entsprechende Meßelemente. Dabei ist es erfindungsgemäß be-

sonders bevorzugt, wenn es sich bei den Meßelementen um Meßelemente zum Messen eines elektrischen Stromes handelt. Auf diese Weise läßt sich die erfinderische Idee besonders einfach verwirklichen, indem an jedem Sensorelement ein elektrischer Strom oder eine Änderung des elektrischen Stromes gemessen wird, wenn eine Hybridisierung mit einem Molekül stattgefunden hat.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform werden auf dem schachbrettartigen Sensor cDNA-Fragmente angeordnet, die charakteristisch für die Expression von Genen für bestimmte Hormone sind. Auf diese Weise läßt sich mit Hilfe des erfindungsgemäßen Sensors auch der Hormonhaushalt des überwachten Organismus feststellen, insbesondere das Vorhandensein oder der Überschuß eines bestimmten Hormons festhalten. Insbesondere wenn es sich bei den medizinischen Therapiegeräten der Erfindung um Herzschrittmacher oder Defibrillatoren handelt, ist es von großer Wichtigkeit, bestimmte Hormone im Körper frühzeitig nachweisen zu können. Denn insbesondere die Stimulationsreizschwelle für einen Herzschrittmacher ist u. a. abhängig von einem bestimmten Hormonspiegel im Organismus. Durch molekulargenetische Feststellung des Hormonspiegels mit Hilfe des erfindungsgemäßen Sensors läßt sich dann bei einem solchen mit dem erfindungsgemäßen Sensor ausgerüsteten Herzschrittmacher der Herzschrittmacher in seiner Funktion optimiert einsetzen.

Weitere bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Unteransprüchen angegeben.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung wird nun Bezug auf die Zeichnung beschrieben. Die Figuren der Zeichnung zeigen:

Fig. 1 einen erfindungsgemäßen Sensor in einer schematischen Aufsicht und einer schematischen Seitenansicht; und

Fig. 2 den Sensor der Fig. 1 nach Bindung von Molekülen an den Sensor.

Fig. 1 zeigt in dem in der Figur links dargestellten Teil einen Sensor 1 in einer Aufsicht. Der Sensor 1 weist einen im wesentlichen quadratischen Grundriß auf und trägt schachbrettartig auf dieser quadratischen Fläche angeordnet 88 Sensorelemente 2.

In dem in der Zeichnung rechts dargestellten Teil der Fig. 1 ist der Sensor 1 in einer Seitenansicht dargestellt. Dabei wird eine Reihe von Sensorelementen 2 schematisch in der Seitenansicht deutlich. Jedes der Sensorelemente 2 trägt zwei als erfindungsgemäße Andockelemente dienende cDNA-Fragmente 4. Diese cDNA-Fragmente 4 sind jeweils paarweise identisch. Die Sequenz jedes cDNA-Fragmentes ist spezifisch für ein bestimmtes ausgewähltes Gen.

Wird der Sensor 1 nun mit aus Zellen oder Gewebe des zu untersuchenden Organismus isolierter DNA oder RNA 6 wie durch die Pfeile 8 symbolisch angedeutet in Kontakt gebracht, so binden nur bestimmte Abschnitte der isolierten DNA oder RNA an bestimmte cDNA-Fragmente 4 auf dem Sensor 1. Diese Bindung der DNA oder RNA 6 an die cDNA-Fragmente 4 ist in dem in der Figur rechts dargestellten Teil der Fig. 2 dargestellt. Durch das Hybridisieren der komplementären Sequenzen der isolierten DNA oder RNA 6 des Organismus an die bekannten cDNA-Fragmente 4 der einzelnen Sensorelemente 2 entsteht auf dem Sensor 1 ein charakteristisches Muster der Hybridisierung. Dieses Hybridisierungsmuster ist in dem in der Zeichnung links dargestellten Teil der Fig. 2 schematisch dargestellt. Das Hybridisierungsmuster wird sichtbar, indem die zu untersuchende DNA oder RNA 6 zuvor mit einem Fluoreszenzmarker 10 markiert wurde. Der Fluoreszenzmarker 10 ist in den Figur als Sternchen am Ende der isolierten DNA bzw. RNA 6 dargestellt. Die Fluoreszenz der Fluoreszenzmarker 10 läßt sich mit Hilfe geeigneter, als erfindungsgemäße Meßelemente

dienender (nicht dargestellter) Scanner erfassen. Somit läßt sich das Hybridisierungsmuster im linken Teil der Fig. 2 aufgrund der Fluoreszenzmarker 10 erfassen.

Das so erfaßte Hybridisierungsmuster kann anschließend mit einem in einem nicht dargestellten Speicher gespeicherten bekannten Vorrat an Hybridisierungsmustern abgeglichen werden. Wird dann eine Übereinstimmung mit einem in dem Speicher gespeicherten Hybridisierungsmuster festgestellt, so kann der Sensor 1 das Vorhandensein oder die Expression eines bestimmten Gens in dem untersuchten Organismus feststellen und ggf. an ein mit ihm verbundenes Therapiegerät melden. Die Erfassung der für ein bestimmtes Gen, Hormon oder Enzym charakteristischen Hybridisierungsmusters kann bei einem medizinischen Therapiegerät automatisch bewerkstelligt werden, indem von dem Sensor 1 automatisch eine DNA oder RNA 6 des Organismus isoliert wird und automatisch mit den cDNA-Fragmenten 4 in Kontakt gebracht wird, wobei abschließend mit Hilfe der Meßelemente die Hybridisierung der DNA bzw. RNA 6 an bestimmte cDNA-Fragmente 4 automatisch erfaßt wird.

Patentsprüche

1. Sensor zum Erfassen von Information über den Zustand eines Organismus für ein medizinisches Therapiegerät, vorzugsweise für ein Therapiegerät zur Elektrostimulation oder anderweitigen Behandlung des Herzens, **gekennzeichnet durch** mindestens ein Sensorelement (2) zum Erfassen von molekulargenetischer Information.
2. Sensor nach Anspruch 1, wobei das Sensorelement (2) mindestens ein Andockelement (4) aufweist, an welches Andockelement (4) Moleküle (6) des Organismus andocken können, wobei die Andockspezifizität des Andockelementes (4) bekannt ist.
3. Sensor nach Anspruch 2, wobei das Andockelement ein bekanntes Molekül (4) enthält.
4. Sensor nach Anspruch 3, wobei es sich bei den bekannten Molekülen um synthetische Oligonukleotide und/oder PCR-generierte cDNA-Fragmente (4) handelt.
5. Sensor nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei mindestens eines der Sensorelemente (2) in identischer Form mindestens zweifach auf dem Sensor (1) vorhanden ist.
6. Sensor nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei mit der überwiegenden Vielzahl der Sensorelemente (2) mindestens ein Meßelement verbunden ist, welches die Hybridisierung eines komplementären Moleküls (6) des Organismus an das bekannte Molekül (4) erfaßt.
7. Sensor nach Anspruch 6, wobei das Meßelement ein Strommeßelement zum Messen eines durch die Hybridisierung erzeugten elektrischen Stromes ist, ein Fluoreszenzmeßelement zum Erfassen einer durch die Hybridisierung vorhandenen Fluoreszenz ist, ein Ladungsmeßelement zum Erfassen einer durch die Hybridisierung geänderten elektrischen Ladungsverteilung ist, oder ein Strahlungsmeßelement zum Erfassen einer durch die Hybridisierung vorhandenen radioaktiven Strahlung ist.
8. Sensor nach Anspruch 7, mit einem Speicher zum Speichern von Hybridisierungszuordnungen für die bekannten Moleküle (4), wobei mit den Meßelementen ein Vergleichsmittel zum Abgleichen der erfaßten Hybridisierung mit einer in dem Speicher gespeicherten Vorgabe verbunden ist.
9. Sensor nach Anspruch 8, mit einem Speicher zum

Speichern des zeitlichen Verlaufes der Hybridisierung an bekannte Moleküle (4), wobei die Vergleichsmittel zum Abgleichen eines mit Hilfe der Meßelemente erfaßten zeitlichen Verlaufs der Hybridisierung mit dem gespeicherten Verlauf ausgebildet sind.

10. Sensor nach einem der Ansprüche 7 bis 9, mit einem Speicher zum Speichern von Hybridisierungsmustern der Hybridisierungen an bekannte Moleküle (4),

wobei die Vergleichsmittel zum Abgleichen eines mit Hilfe der Meßelemente erfaßten Hybridisierungsmusters mit einem gespeicherten Hybridisierungsmuster ausgebildet sind.

11. Sensor nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Sensorelemente (2) in einer Reihe angeordnet sind.

12. Sensor nach Anspruch 11, wobei mehrere etwa gleich lange Reihen nebeneinander schachbrettartig angeordnet sind.

13. Sensor nach einem der vorstehenden Ansprüche, mit einem Trägersubstrat für die Sensorelemente (2), wobei die Sensorelemente (2) auf dem Trägersubstrat immobilisiert sind.

14. Sensor nach Anspruch 13, wobei das Trägersubstrat aus Glas, gelbeschichtetem Glas, Nylon, Silikat, Silizium oder Galliumarsenid besteht.

15. Sensor nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei mindestens 100, bevorzugt mindestens 1.000, weiter bevorzugt mindestens 10.000 verschiedene bevorzugt als Andockelemente (4) ausgebildete Sensorelemente (2) vorgesehen sind.

16. Medizinisches Therapiegerät, insbesondere ein medizinisches Therapiegerät zur Elektrostimulation oder anderweitigen Behandlung des Herzens, mit mindestens einem zwischen mindestens einem eingangsseitigen Sensormittel und mindestens einem ausgangsseitigen Therapie-Applikationsmittel eingeschalteten Verknüpfungs- und/oder Bearbeitungsmittel, dadurch gekennzeichnet, daß das Sensormittel einen Sensor (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 15 aufweist.

17. Medizinisches Therapiegerät, insbesondere ein medizinisches Therapiegerät zur Elektrostimulation oder anderweitigen Behandlung des Herzens, mit mindestens einem eingangsseitigen Sensormittel zum Erzeugen mindestens eines Eingangssignals, mit mindestens einer Verknüpfungs- und/oder Bearbeitungsstufe zum Verarbeiten des Eingangssignals zu einem Indikatorsignal, welches Indikatorsignal ein Maß für ein wahrscheinlich bevorstehendes therapiebedürftiges Ereignis oder einen Therapieerfolg bildet, mit mindestens einem ausgangsseitigen, von dem Indikatorsignal gesteuerten Therapie-Applikationsmittel, dadurch gekennzeichnet, daß das Eingangssignal und/oder eines der Eingangssignale eine mit Hilfe eines Sensors (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 15 erlangte molekulargenetische Information ist.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

BEST AVAILABLE COPY

